

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.168.227

②① N° d'enregistrement national :

72.02035

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 21 janvier 1972, à 15 h.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 35 du 31-8-1973.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 33/00, 57/00.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : SYNTHÉLABO, résidant en France.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

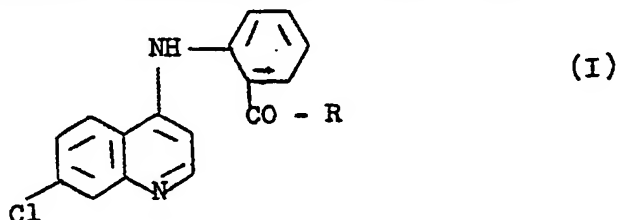
⑤④ Dérivés de la quinoléine, leur préparation et les médicaments qui en contiennent.

⑦② Invention de : Claude Louis Clément Carron et Philippe Michel Jacques Manoury.

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

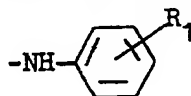
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la quinoléine, leurs sels d'addition à des acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et les médicaments qui renferment ces substances comme principes actifs.

Ces composés répondent à la formule générale I

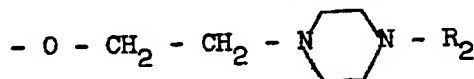


dans laquelle

R représente soit un radical arylamino

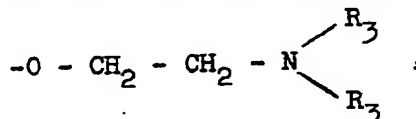


soit un radical pipérazino-éthoxy

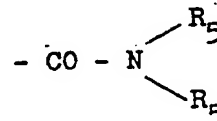
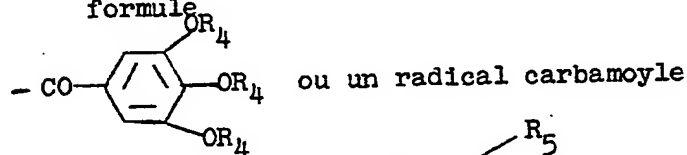


dans lesquels

R₁ représente un halogène, notamment le chlore ou un radical amino-éthoxy



R₂ représente un alcoyle de faible masse moléculaire, en particulier le méthyle, un hydroxy-alcoyle, en particulier l'hydroxy-2 éthyle, un aryle, notamment le phényle, un radical aryl-carbonyle de

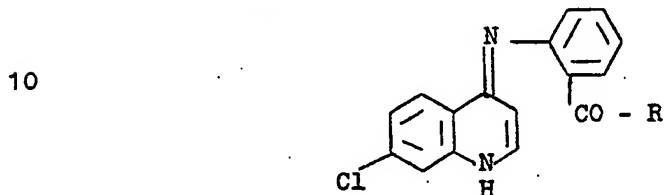


R₃ et R₅ représentant un alcoyle de faible masse moléculaire, tel que l'éthyle et

R_4 représentant un alcoyle de faible masse moléculaire, en particulier le méthyle.

Les bases ci-dessus donnent des sels d'addition avec les acides minéraux et organiques, en particulier l'acide chlorhydrique.

Selon les conditions du milieu, les composés de l'invention peuvent exister sous leurs formes tautomères



qui font également partie de la présente invention.

15 Les composés de l'invention sont utilisables comme médicaments, en médecine humaine et vétérinaire, particulièrement comme anti-inflammatoires et analgésiques.

On peut préparer les composés de l'invention selon diverses méthodes représentées par les schémas ci-dessous.

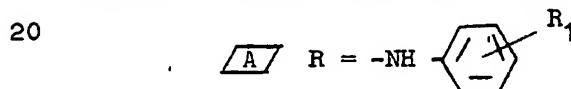
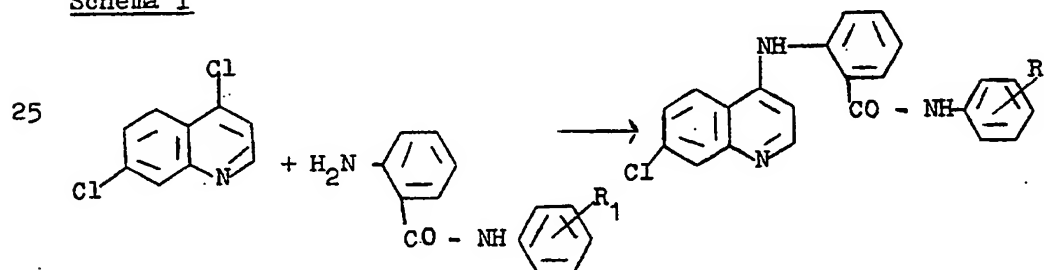


Schéma I



30 La réaction est effectuée de préférence à la température de reflux d'un solvant polaire, tel que l'eau ou un alcool ou un mélange de ces produits. La dichloro-4,7 quinoléine de départ est obtenue dans le commerce

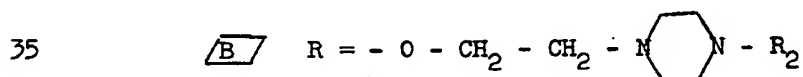
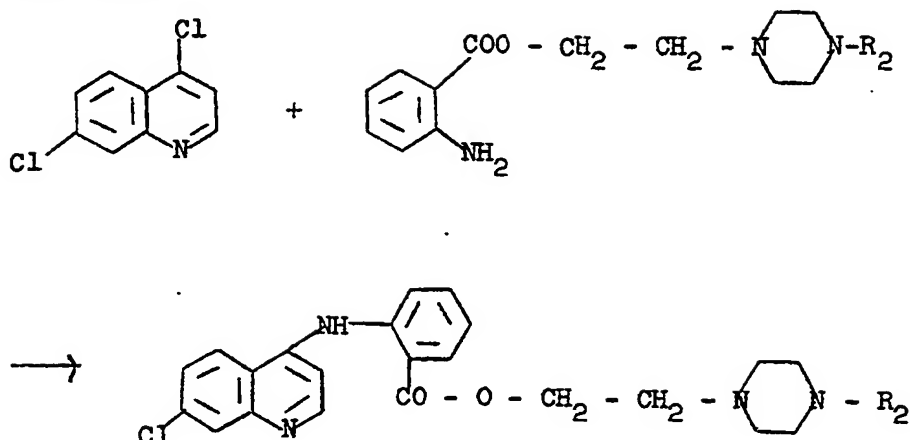
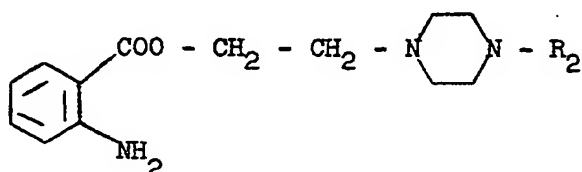


Schéma II

La réaction est effectuée de préférence à la température de reflux d'un solvant polaire, tel que l'eau, un alcool ou un mélange de ces produits.

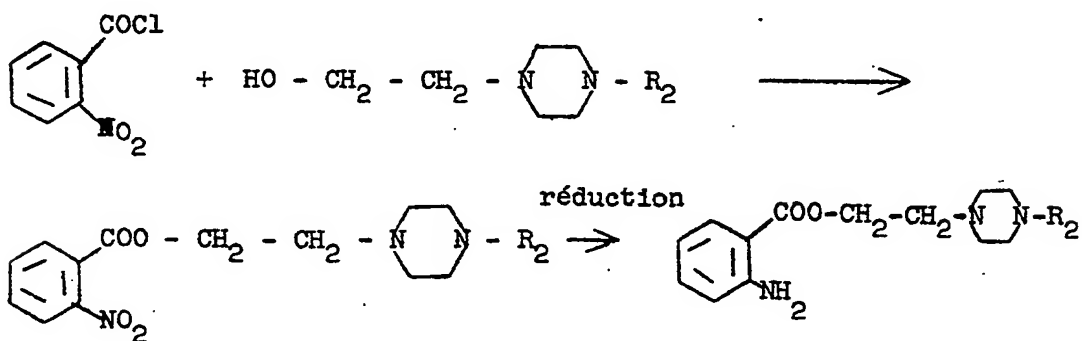
L'ester d'acide anthranilique intermédiaire



peut être préparé selon

diverses techniques, par exemple :

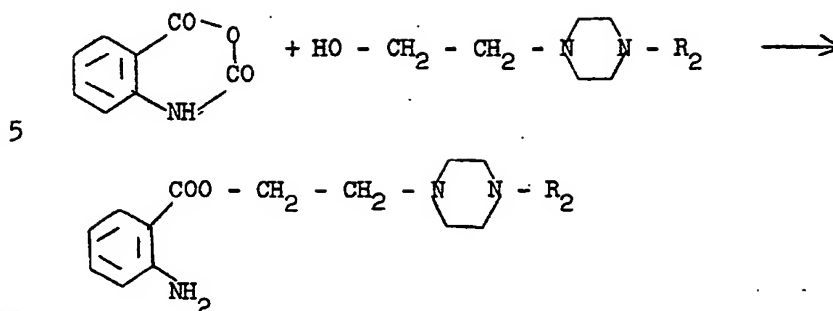
1°)



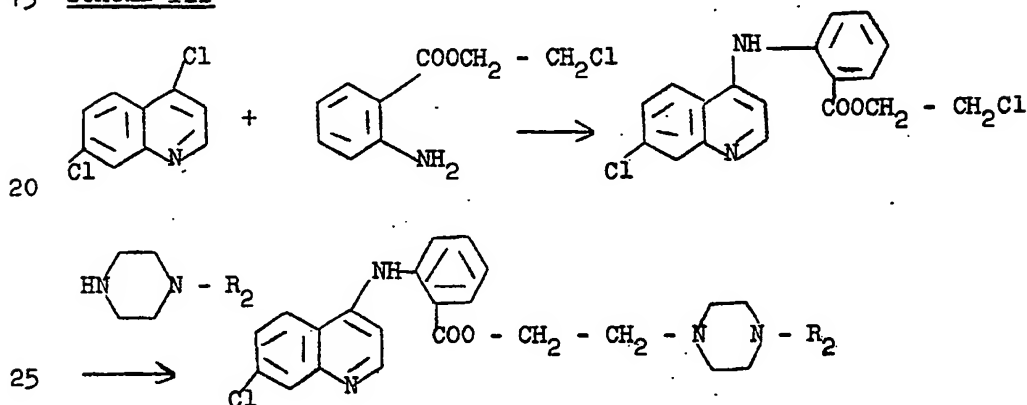
La réaction du chlorure de nitro-2 benzoyle avec le dérivé de pipérazine est réalisée de préférence au sein d'un solvant non polaire, comme le chloroforme et à froid.

La réduction ultérieure est effectuée notamment de façon catalytique, en présence de palladium sur charbon.

2°)

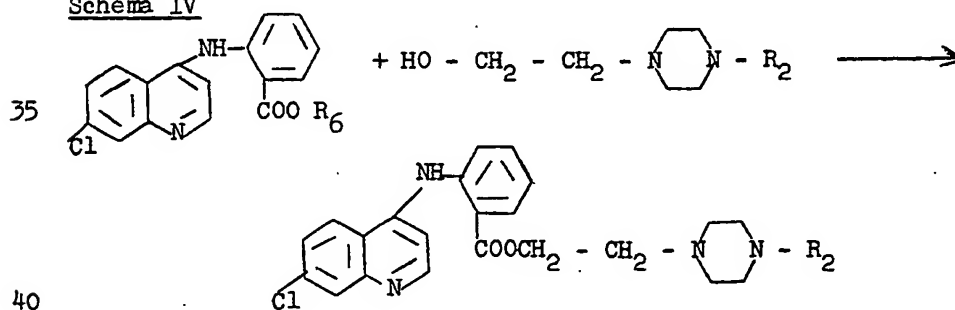


L'anhydride isatoïque et 1'(hydroxy-2 éthyl)-1
pipérazine-4 substituée réagissent à chaud au sein d'un solvant
non polaire, notamment d'un hydrocarbure aromatique, (toluène,
xylène etc...)

15 Schéma III

La condensation de la di-chloro-4,7 quinoléine avec
l'anthranilate de chloro-2 éthyle est effectuée de préférence
à la température d'ébullition d'un solvant polaire (eau, alcool
ou mélange de ces produits) et la condensation finale est
réalisée facilement en présence ou en l'absence de solvant.

Schéma IV

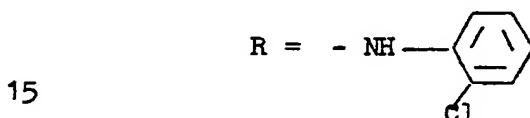


R_6 est un alcoyle ou un cyclo-alcoyle en particulier.
 Cette transestérification est effectuée de préférence à la température d'ébullition d'un solvant non polaire, notamment d'un hydrocarbure (benzène, toluène, xylène etc...) et en
 5 présence d'un métal alcalin. Les divers sels ont été préparés par réaction de la base et d'un acide, en général au sein d'un alcool.

Les exemples non limitatifs qui vont suivre feront
 10 aisément comprendre comment l'invention peut être réalisée.

EXEMPLE 1 :

\angle (chloro-7 quinolyl-4) amino-2 chloro-2' benzanilide



(Numéro de Code 71-338 R & C)

Préparation selon le schéma I.

On introduit 4 g (0,016 mole) d'amino-2 chloro-2' benzanilide et 3,2 g (0,0162 mole) de dichloro-4,7 quinoléine
 20 dans 50 ml d'éthanol contenant 10 % d'eau.

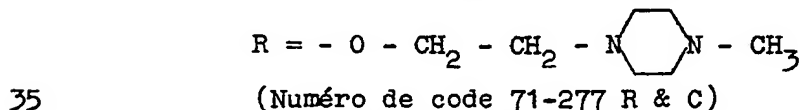
On chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures, on le refroidit et on le jette dans 200 ml d'eau contenant du bicarbonate de sodium. On agite lentement pendant 2 heures puis on filtre le solide qui a précipité. On sèche dans un dessic-
 25 cateur sous vide, à la température ordinaire et l'on obtient 6 g d'une poudre jaune pâle, ce qui représente un rendement de 90 %.

Le produit fond à 192°.

30 Analyse : chlore ionisé calculé % 17,4
 trouvé % 17,35.

EXEMPLE 2 :

Dichlorhydrate de \angle (chloro-7 quinolyl-4) amino-2 benzoate de (méthyl-4 pipérazino)-2 éthyle



Préparation selon le schéma II-1°

Dans une fiole d'Erlenmeyer d 500 ml, équipée d'un agitateur électromagnétique, on place 43,2 g (0,3 mole) de méthyl-1 (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazine et 250 ml de

chloroforme anhydre.

On refroidit la solution à -5° et l'on ajoute, goutte à goutte, une solution de 56,15 g (0,3 mole) de chlorure de nitro-2 benzoyle dans 60 ml du même solvant. On laisse
5 revenir à la température ambiante. La réaction dure environ 2 heures.

Le chloroforme est évaporé sous pression réduite et l'on triture le solide résiduel avec de l'éther, on filtre et on le sèche à 60° sous pression réduite. On obtient 93,575 g
10 (rendement 94,6 %) du composé intermédiaire, le monochlorhydrate du nitro-2 benzoate de (méthyl-4 pipérazino)-2 éthyle, qui fond à $134,5^{\circ}$.

La base, préparée dans la pyridine dans des conditions similaires aux précédentes fond à 58° après cristallisation
15 dans l'éther de pétrole.

Le produit ci-dessus est réduit en dichlorhydrate de l'antranilate de (méthyl-4 pipérazino)-éthyle dans les conditions suivantes :

On met dans un appareil à hydrogèner sous pression
20 ordinaire de 250 ml, 16,475 g (0,05 mole) de mono-chlorhydrate du nitro-2 benzoate de (méthyl-4 pipérazino)-éthyle, 150 ml de méthanol et 1,7 g de carbone palladié à 10 %. Une quantité de 3360 ml d'hydrogène est absorbée très rapidement (40 mm). On sépare le catalyseur par filtration et l'on ajoute de l'acide
25 chlorhydrique dissous dans de l'éthanol jusqu'à obtention d'un pH de 4. Au refroidissement, on obtient un beau précipité de l'intermédiaire voulu que l'on essore, lave avec de l'isopropanol puis de l'éther et sèche à l'étuve à 60° . On obtient 13,7 g du produit, soit un rendement de 81,5 %. Ce composé fond à 228° .
30 Finalement, pour obtenir le 71-277 R & C, on porte à reflux pendant 3 jours une suspension de 1,680 g (0,05 mole) de dichlorhydrate de l'antranilate de (méthyl-4 pipérazino)-éthyle et de 0,990 g (0,05 mole) de dichloro-4,7 quinoléine dans 50 ml d'isopropanol. Puis on ajoute de l'acide chlorhydrique dissous
35 dans de l'éthanol jusqu'à obtention d'un pH de 1.

Après refroidissement, on essore le précipité, on le rince avec de l'isopropanol, puis de l'éther et on le sèche à 60° sous vide. On obtient 2 g de produit (rendement 74,8 %) fondant à 252° .

C'est le trichlorhydrate de \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de (méthyl-4 pipérazino)-2 éthyle. Ce sel a une réaction fortement acide qui le rend impropre à l'utilisation thérapeutique. On a donc libéré la base (fusion 102°)

- 5 à l'aide de bicarbonate de sodium, puis préparé le dichlorhydrate par réaction au sein d'un alcool (méthanol, éthanol ou mélange des deux) d'un mélange en proportions exactement calculées de trichlorhydrate et de base. Le dichlorhydrate fond à 190°.

EXEMPLES 3 et 4 :

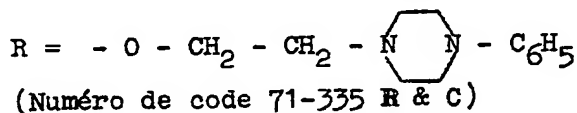
- 10 Monobenzilate et dibenzilate du \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de (méthyl-4 pipérazino)-2 éthyle (Numéros de code 72-115 et 72-114 R & C).

- Ces sels sont obtenus par réaction de quantités stoechiométriques de la base du 71-277 R & C (qui fond à 102°) et d'acide benzilique en solution dans le méthanol. Les rendements sont quantitatifs (point de fusion dans le tableau I).

EXEMPLE 5 :

Dichlorhydrate du \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de (phényl-4 pipérazino)-2 éthyle

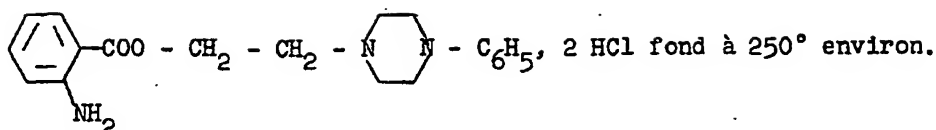
20



Préparation selon le schéma II 2°.

- On chauffe à reflux, pendant 3 heures, 4,120 g (0,02 mole) de phényl-1 (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazine, 3,586 g (0,022 mole) d'anhydride isatoïque et 100 ml de toluène. On filtre ensuite à chaud des impuretés insolubles. On évapore le filtrat sous pression réduite, on dissout le résidu concentré dans le méthanol et l'on acidifie cette solution à pH 2 - 3 à l'aide d'acide chlorhydrique dissous dans de l'éthanol. Après addition de 50 ml d'isopropanol on met le mélange au réfrigérateur pendant 1 nuit. On essore ensuite le précipité et on le lave avec de l'isopropanol, puis avec de l'éther et on le sèche à 60°.

- 35 On obtient 7 g (rendement 89 %) du produit cristallisé intermédiaire



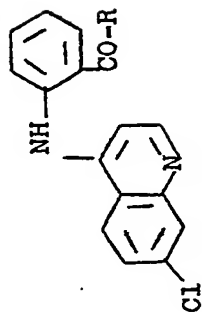
La base fond à 106°.

- On place 3,97 g (0,01 mole) de ce produit dans une
- 5 fiole d'Erlenmeyer de 500 ml, munie d'un agitateur électro-
magnétique, et on ajoute 2,2 g (0,01 mole) de dichloro-4,7
quinoléine et 200 ml de méthanol. On porte 4 heures au reflux
et on ajoute 2,2 g de la quinoléine. On renouvelle cette opéra-
tion 3 fois, car la dichloro-4,7 quinoléine se dégrade en
- 10 milieu acide et la réaction ne se fait pas en milieu neutre
ou basique. On chauffe 16 heures au total. On filtre les
impuretés insolubles et on évapore le solvant sous pression
réduite. Le résidu est repris par de l'isopropanol et le
précipité formé au refroidissement est essoré. On le rince
- 15 avec de l'isopropanol, puis de l'eau et on le sèche. Le
sel fond à 202°.

- Les divers produits préparés ainsi que leurs
caractéristiques sont rassemblés dans le tableau I. Tous
les esters peuvent être préparés selon les schémas II, III et
- 20 IV. Les sels sont obtenus par réaction de l'acide corres-
pondant et de la base de la manière indiquée ci-dessus et
dans les exemples 3 et 4.

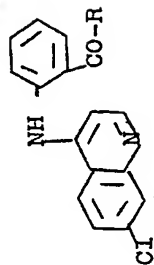
(voir tableau I page suivante)

T A B L E A U I



Numéro de code R & C	R	Forme corres- pondant au numéro de code	Rende- ment (%)	Point de fusion de la forme corres- pondant au numéro de code	Point de fusion d'autres sels (ou de la base)
71-338		Base	90	192°	-
72-120		Ditartrate	70	180° (fusion pâteuse dès 130°)	Base f. 179°
71-277		Dichlorhy- drate	74,8	190°	Base f. 102° trichlor- hydrate fond à 252°
72-115	id.	Monobenzi- late	100	80° (produit lyophilysé non cristallisé)	-
72-114	id.	Dibenzilate	100	90° (produit lyophilysé non cristallisé)	-

T A B L E A U I (suite)



Numéro de code R & C	R	Forme correspon- dant au numéro de code	Rendement (%)	Point de fusion Point de de la forme correspondant au numéro de code	Point de fusion de la forme correspondant d'autres sels (ou de la base)
71-349	$-O-CH_2-CH_2-N(CH_2)_2-CH_2-OH$	Dichlorhydrate	45	163°	trichlorhy- drate fond à 190°
71-335	$-O-CH_2-CH_2-N(CH_2)_2-N-C_6H_5$	Dichlorhydrate	75	202°	-
71-336	id.	Base	88,9	134°	-
72-112	$-O-CH_2-CH_2-N(CH_2)_2-N-CO-C_6H_2(OCH_3)_3$	Base	53,8	96°	-
72-113	id.	Monobenzilate	100	100° (produit lyophilysé non cristal- lisé)	-
71-351	$-O-CH_2-CH_2-N(CH_2)_2-N-CO-N(C_2H_5)_2$	Dichlorhy- drate	97	170°	-
71-352	id.	Base	84,3	107°	-

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont révélé leurs intéressantes propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Pour les expériences, les composés ont été utilisés sous la forme mentionnée dans la colonne 3 du tableau I, forme correspondant au numéro de code.

Toxicité aiguë

Les essais ont porté sur des souris Swiss des deux sexes, d'un poids variant entre 18 et 22 g. La dose létale 50 % a été calculée selon la méthode de Miller et Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944, 57, 261). Les résultats sont présentés dans le tableau II.

TABLEAU II

15	Produit R & C	DL 50 mg/kg	
		Voie I.P.	Voie orale
	71-277	360	600
	71-335	300	> 2000
20	71-336	1200	< 3000
	71-338	37,5	-
	71-349	364	≥ 2000
	71-351	600	2000
	71-352	600	< 1500
25	72-112	> 1600	-
	72-113	728	-
	72-114	1200	-
	72-115	150	-
	72-120	220	-

Activité analgésique

On a étudié l'activité analgésique des divers produits de l'invention comparativement à l'amido-pyrine selon 2 protocoles différents.

35 1°) Méthode de la phénylquinone.

L'injection intrapéritonéale de phényl-paraquinone provoque chez la souris un syndrome douloureux caractéristique. On a opéré selon la méthode de Seigmund (Proc. Soc. Exp. Biol.

Med. 1957, 95, 724) modifiée par Cheymol (C.R. Soc. Biol. 1963, 157, 521) et Brittain (Nature, London 1963, 20, 895). Les résultats, rassemblés dans le tableau III sont exprimés en

5 2°) Méthode de la plaque chauffante

On a étudié le pourcentage d'augmentation du temps de résistance des souris placées sur une plaque métallique chauffée par des vapeurs d'acétone, selon la méthode de Woolfe (J. Pharmacol. exp. Therap. 1944, 80, 300) modifiée
10 par Chen (Science 1951, 113, 631), Eddy (J. Pharmacol. exp. Therap. 1953, 107, 385) et Boissier (Anesth. Analg. 1956, 13, 569). Les résultats sont également présentés dans le tableau III.

TABLEAU III

Produit R & C	Méthode à la phényl quinone		Plaque chauffante	
	dose mg/kg voie orale	% de diminution du nombre de contorsions	dose mg/kg voie orale	% d'augmen- tation du temps de résistance
20 71-277	50	41	150	27
71-335	12,5	54	150	48
71-336	100	62	150	35
71-338	100	58	-	-
71-349	50	60	-	-
25 71-351	100	57	-	-
71-352	50	59	-	-
72-112	25	45	-	-
72-113	100	57	-	-
72-114	100	41	-	-
30 72-115	100	43	-	-
72-120	100	42	-	-
Amido- pyrine	50	55	150	45

Activité anti-inflammatoire.

35 Selon Chevillard et Giono (Revue du Rhumatisme, 1952, 19, 1051) on a provoqué un oedème par injection de kaolin dans la patte postérieure de rats. Les résultats, exprimés en pourcentage de diminution du volume des membres

sous l'influence des médicaments, par rapport au volume des pattes de rats non traités, sont rassemblés dans le tableau IV. La substance de comparaison choisie est la phénylbutazone.

TABLEAU IV

5	Produit	Dose mg/kg voie orale	% de diminution du volume de la patte par rapport aux témoins
	R & C		
	71-277	50	34
10	71-335	100	32
	71-336	50	+ 14
	71-338	50	16
	71-349	100	47
	71-351	50	32
15	71-352	50	16
	72-112	50	33
	72-113	50	82
	72-114	50	53
	72-115	50	39
20	72-120	50	12
	Phénylbutazone	50	40

Les résultats pharmacologiques qui précèdent montrent que les produits selon l'invention sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire comme analgésiques, dans le traitement, en particulier, des céphalées, algies musculaires, rages de dents, douleurs post-opératoires etc... et comme anti-inflammatoires dans les diverses formes rhumastismales. L'administration se fera par voie orale, endorectale, parentérale ou topique selon les formes pharmaceutiques usuelles. Par voie orale (comprimés, dragées, capsules, gélules, etc...) la dose par unité de prise sera de 0,1 à 0,5 g, la dose maximale quotidienne étant de 3 g ; par voie rectale ces quantités seront, respectivement, 0,2 à 0,7 g et 3 g ; par voie parentérale, elles seront de 0,05 - 0,1 g et 0,5 g.

Les exemples suivants montrent des réalisations possibles de ces formes pharmaceutiques.

72 02035

14

2168227

Comprimés

71-335 R & C 0,2 g
Excipients usuels q.s.p. 1 comprimé de 0,5 g
Ces comprimés peuvent être enrobés ou dragéifiés.

5 Suppositoires

71-352 R & C 0,5 g
Excipient Imhausen q.s.p. 1 suppositoire adulte

Soluté injectable

71-277 R & C 0,1 g

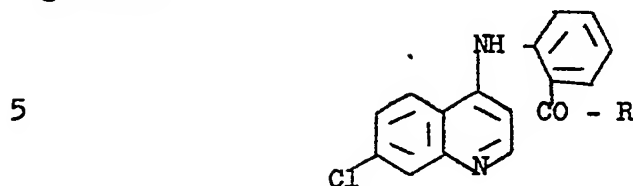
10 Soluté isotonique physiologique tamponné 5 ml

Crème pour administration locale


71-349 R & C 10 g/100 g de crème type "vanishing".

RE V E N D I C A T I O N S

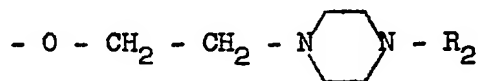
1.- Dérivés de la quinoléine répondant à la formule générale




dans laquelle

R représente soit un radical arylamino - NH -  R₁
soit un radical pipérazino-éthoxy

10



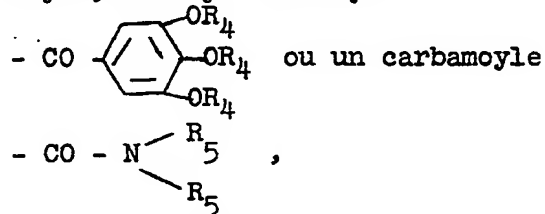
dans lesquels

R₁ représente un halogène, notamment le chlore, ou un radical amino-éthoxy
- O - CH₂ - CH₂ - N  R₃

15

R₂ représente un alcoyle de faible masse moléculaire, un hydroxy-alcoyle, un aryle, un aryl carbonyle

20



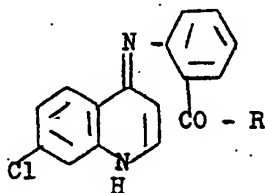
25

R₃, R₄ et R₅ représentant des alcoyles de faible masse moléculaire.

2.- Dérivés de la quinoléine selon la revendication 1, caractérisés par le fait que R₂ représente le radical méthyle, hydroxy-2 éthyle ou phényle, R₃ et R₅ représentent le radical éthyle et R₄ représente le radical méthyle.

3.- Sels d'addition des composés selon la revendication 1 ou la revendication 2 aux acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables.

4.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, sous leur forme tautomère



5

R ayant la signification spécifiée dans la revendication 1 ou la revendication 2.

5.- Le \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 chloro-2' benzanilide.

10 6.- La \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 (diéthyl amino-2 éthoxy)-4' benzanilide et son ditartrate.

7.- Le \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de(méthyl-4 pipérazino)-2 éthyle, ses di- et tri-chlorhydrates et ses mono- et dibenzilates.

15 8.- Le \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate d' \angle (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino-2 éthyle et ses di- et tri-chlorhydrates.

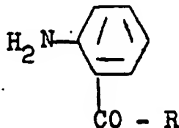
9.- Le \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de (phényl-4 pipérazino)-2 éthyle et son dichlorhydrate.

20 10.- Le \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de $\left\{ \angle(\text{triméthoxy})-3,4,5 \text{ benzoyl} \right\}$ -4 pipérazino-2 éthyle et son monobenzilate.

11.- Le \angle (chloro-7 quinolyl-4)-amino-2 benzoate de \angle (diéthyl carbamoyl)-4 pipérazino-2 éthyle et son 25 dichlorhydrate.

12.- Médicament renfermant comme principe actif l'un au moins des composés définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 10.


13.- Procédé de préparation des composés selon la 30 revendication 1, procédé caractérisé par le fait que l'on fait réagir la dichloro-4,7 quinoléine avec un dérivé de l'acide anthranilique répondant à la formule




dans laquelle R représente

soit un radical arylamino



soit un radical pipérazino-éthoxy $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  N-R_2 ,

5

soit un radical $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ et, dans ce cas, on condense ensuite le composé obtenu avec une pipérazine HN  N-R_2 ,

R_1 et R_2 ayant les significations données dans la revendication 1.